

Short- and long-term cardiometabolic consequences of infant growth: size matters

Citation for published version (APA):

Touwslager, R. N. (2014). *Short- and long-term cardiometabolic consequences of infant growth: size matters*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20140627rt>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140627rt](https://doi.org/10.26481/dis.20140627rt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

In de inleiding van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) wordt de ‘developmental origins of health and disease’ theorie geïntroduceerd. Deze theorie houdt in dat vele ziekten die we in ons leven kunnen krijgen, een (gedeeltelijke) oorzaak in de vroege ontwikkeling hebben. Deze vroege ontwikkeling kan bijvoorbeeld bestaan uit de omstandigheden in de baarmoeder, welke deels zijn af te lezen in het geboortegewicht. Tevens kan bijvoorbeeld het opleidingsniveau van moeder of de groei na de geboorte invloed hebben op latere ziekten. De foetus of het kind past zich waarschijnlijk aan de omgeving aan in een bepaalde periode, waarna deze veranderingen niet meer kunnen worden teruggedraaid. Deze veranderingen zijn soms gunstig op de korte termijn, maar kunnen later in het leven voor problemen gaan zorgen. Zo zouden baby’s met een slechte voedselvoorziening in de baarmoeder meer geneigd kunnen zijn om dit schaarse voedsel zo efficiënt mogelijk op te slaan als vet. Dit kan voor de periode in de baarmoeder gunstig zijn, maar als het lichaam dit blijft doen, is het op de lange termijn schadelijk. Het is inmiddels duidelijk aangetoond dat er een verband bestaat tussen zowel een laag geboortegewicht als versnelde groei na de geboorte enerzijds en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten als volwassene anderzijds. Het lijkt er op dat er een zeer korte periode na de geboorte (binnen drie maanden) is waarin de belangrijkste invloed van groei op dit latere risico plaatsvindt, maar dit is nog niet goed aangetoond. Om in de toekomst wellicht primaire preventie in het vroege leven voor latere hart- en vaatziekten te kunnen implementeren, bijvoorbeeld door het aanpassen van babyvoeding, is het nodig meer te weten over die vroege groei. Staan vroege groei en het verband tussen vroege groei en latere hart- en vaatziekten bijvoorbeeld onder invloed van genetische (momenteel niet te beïnvloeden) of omgevingsfactoren (wellicht wél te beïnvloeden)? En wat beïnvloedt die vroege groei zelf eigenlijk?

In dit proefschrift is gebruik gemaakt van drie verschillende studies. De eerste is de East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS), een grote tweelingstudie uitgevoerd in Vlaanderen. Van deze tweelingen was het geboortegewicht bekend en bij een deel is hun fitheid gemeten gedurende de puberteit. Van een ander deel was het geboortegewicht én de vroege groei bekend en zijn op de leeftijd van ongeveer 25 jaar metingen verricht op het gebied van hart- en vaatziekten, zoals bloeddruk en insulinegevoeligheid. Omdat een-eiige tweelingen wat betreft genetische informatie gelijk zijn en twee-eiige tweelingen slechts voor 50% gelijk zijn, kunnen conclusies worden getrokken wat betreft de rol van genetische en omgevingsfactoren, door deze twee soorten tweelingen met elkaar te vergelijken. De tweede studie heeft 104 kinderen in Maastricht gevolgd vanaf de geboorte tot de leeftijd van twee jaar. In deze studie werd de groei, de vet-spier verhouding in het lichaam (lichaamssamenstelling) en het functioneren van de bloedvatwand (endotheel) vier maal beoordeeld. In de derde studie werd de groei in de eerste vier jaar van meer dan 1000 Zuid-Limburgse kinderen gedetailleerd in kaart gebracht.

In **hoofdstuk 2** wordt tot in detail uitgelegd hoe de statische analyse van de tweelingdata, de meting van de lichaamssamenstelling met de deuterium verdunningsmethode en het meten van de reactiviteit van de bloedvatwand met iontoforese en Laser-Doppler in zijn werk zijn gegaan.

In **hoofdstuk 3** is in een tweelingstudie uitgezocht of er een verband tussen geboortegewicht en fysieke fitheid in de puberteit is, en of dit verband onder invloed staat van individuele factoren (bijvoorbeeld de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen via de moederkoek) of gedeelde factoren (zoals het opleidingsniveau van moeder). Fysieke fitheid werd gebruikt omdat die meting sterk verband houdt met het risico op hart- en vaatziekten. Het bleek dat kinderen met een laag geboortegewicht minder goed presteerden op fysieke testen, zoals maximale spierkracht in de armen en benen, maar ook in het houden van balans. Het leek erop dat de maximale zuurstofopname, onze primaire uitkomstmaat, bij zowel kinderen met een laag als een hoog geboortegewicht slechter was dan bij de meer gemiddelde kinderen. Als er echter rekening gehouden werd met de body mass index (BMI) van de ouders verdween dit patroon. Mogelijk komt dit doordat de BMI van de ouders een suboptimale levensstijl of sociale omgeving, dan wel een genetische aanleg voor overgewicht reflecteert. Het verband tussen geboortegewicht en kracht in de benen en armen leek te berusten op individuele (dit kunnen nog steeds zowel genetische als omgevingsfactoren zijn) in plaats van gedeelde factoren. Bij de beenkracht kon worden aangetoond dat de eigenschappen van de moederkoek waarschijnlijk een belangrijke rol spelen en genetische factoren niet belangrijk zullen zijn. Deze studie is een steun om in de toekomst de moederkoekfunctie te optimaliseren om latere fitheid positief te beïnvloeden.

In **hoofdstuk 4** is nauwkeurig gekeken naar de groei in de eerste vier levensjaren van meer dan 1000 Limburgse kinderen. Er werden formules opgesteld die, aan de hand van de afmetingen van het kind aan het begin van een groeiperiode, kunnen voorspellen hoe hard het kind waarschijnlijk zal gaan groeien in die komende groeiperiode. Er werd een duidelijke regressie naar het gemiddelde gezien. Dit betekent dat grote kinderen naar het gemiddelde toe groeiden en dus relatief minder hard groeiden in vergelijking met de hele groep. Aan de andere kant groeiden kleine kinderen ook naar het gemiddelde toe en zij groeiden dus relatief harder dan de groep. Deze regressie naar het gemiddelde is groot in het eerste levensjaar, maar wordt steeds kleiner over de jaren. De voorspellende formules hadden een breed betrouwbaarheidsinterval in het eerste levensjaar. Dit houdt in dat de verwachte groei die uit de formules kwam nog een grote spreiding in mogelijke resultaten had. Na het eerste levensjaar werden de formules preciezer. Het brede betrouwbaarheidsinterval betekent wel dat kinderen wiens daadwerkelijke groei zelfs nog buiten die brede betrouwbaarheidsgrenzen van de voorspelde waarde van de formule ligt, duidelijk afwijken en in de gaten zouden moeten worden gehouden. De klein geboren kinderen pasten overigens in het normale regressie naar het gemiddelde patroon van de gehele groep en ze groeiden dus niet anders dan de rest.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie waarin is gekeken naar de groei van meer dan 400 Belgische tweelingen in de eerste twee levensjaren. Er werd onderzocht welke factoren deze groei beïnvloeden. Het bleek dat geboortegewicht en zwangerschapsduur in het eerste jaar belangrijk waren, terwijl er in het tweede levensjaar meer effect te zien was van andere factoren, zoals de lengte van vader. Er waren in deze studie al aanwijzingen dat de groei in de eerste levensmaand meer afhankelijk was van omgevingsfactoren dan van genetische factoren doordat de groei binnen de eeneiige tweelingen evenveel op elkaar leek als de groei binnen de twee-eiige tweelingen. Na de eerste maand gingen de eeneiige tweelingen wat groei betreft méér op elkaar lijken dan dat de twee-eiige tweelingen op elkaar leken, wat het waarschijnlijk maakt dat genetische factoren van invloed zijn.

In **hoofdstuk 6** is nog beter geanalyseerd hoe het met die genetische of omgevingsinvloeden op groei zit. Opnieuw werden er tweelingen bekeken en werd de erfelijkheid van groei bepaald. Met deze erfelijkheidsanalyse werd bekeken hoeveel van de variatie in de groei die gemeten was, kon worden verklaard door genetische factoren. Het bleek dat groei in de eerste levensmaand niet onder invloed stond van erfelijke factoren, ofwel dat de erfelijkheid 0% was in het beste statistische model. Ter vergelijking, van de variatie in groei van de leeftijd van één tot twee jaar was 86% te verklaren door genetische factoren. Het feit dat genetische factoren waarschijnlijk minder belangrijk zijn in de eerste levensmaand biedt mogelijkheden voor groei-interventies (zoals verandering van babyvoeding, wat een omgevingsinterventie is) in deze periode. Er werd ook nog dieper gekeken of de schattingen van de erfelijkheid van groei voor alle kinderen hetzelfde waren. Ten eerste bleek dat met name de groep kinderen met een gemiddeld geboortegewicht een lage mate van erfelijkheid van groei had in de eerste levensmaand; de extremer kleine of grote kinderen hadden een hogere mate van erfelijkheid van groei. Daarnaast bereiken tweelingen meestal niet de volle zwangerschapsduur van 40 weken, maar hoe verder ze in die richting kwamen (beginnend bij 36 weken), hoe belangrijker de erfelijke factoren werden in de groei in de eerste levensmaand.

Diezelfde groep tweelingen waarin de voorgaande twee studies waren gedaan, is ook uitgenodigd voor onderzoeken op volwassen leeftijd, rond 25 jaar. In **hoofdstuk 7** wordt beschreven wat het verband was tussen hun groei als kind en latere metingen van onder andere bloeddruk, cholesterol en overgewicht. Er werd een divers palet aan verbanden gevonden tussen de vroege groei en latere risicofactoren. Zo hield snelle groei verband met een hogere bloeddruk en slechtere bloedstollingswaarde (fibrinogeen). Echter, er waren ook positieve invloeden van snelle groei, zoals een betere verhouding tussen totaal en HDL ('goed') cholesterol. Ook had snelle groei verschillende effecten in verschillende tijdsperiodes: het effect van groei in de eerste maand was bijvoorbeeld anders dan van groei tussen één en twee jaar. Er werd, ten eerste, geconcludeerd dat niet gezegd kan worden dat snelle groei voor álle risicofactoren voor hart- en vaatziekten slecht is. Ten tweede is het effect niet toe te wijzen aan één bepaalde groeiperiode. Er is in deze studie nog verder gekeken naar de

mate waarin omgevingsfactoren en genetische factoren de verbanden beïnvloeden. Het bleek dat ook in dit licht niet alle verbanden door dezelfde factoren beïnvloed worden. Verbanden tussen groei als kind en latere bloeddruk en bloedsuikerspiegels waren bijvoorbeeld beïnvloed door omgevingsfactoren, terwijl de verbanden tussen groei en bepaalde vetten (triglyceriden) en fibrinogeen meer onder invloed stonden van genetische factoren. Als primaire preventie wordt overwogen door in te grijpen op de groei op de kinderleeftijd, kan wellicht het beste worden gemikt op verbanden waarin omgevingsfactoren een rol spelen. Als omgevingsfactoren géén rol spelen, heeft het namelijk meest waarschijnlijk ook geen zin om omgevingsfactoren zoals babyvoeding aan te pakken.

In **hoofdstuk 8** wordt het eerste meetpunt van een studie in 104 kinderen uit het academisch ziekenhuis in Maastricht beschreven. De belangrijkste uitkomstmaat was het functioneren van de bloedvatwand, omdat op latere leeftijd slecht functioneren hiervan een sterke voorspeller van hart- en vaatziekten is. Eén van de functies van de bloedvatwand is het versmallen en verwijden van de bloedvaten om de bloeddruk te reguleren. Het doel van de studie was om te kijken of de bloedvatwand al op jonge leeftijd te lijden heeft onder snelle groei of onder een laag geboortegewicht. Dit kon worden getest door de bloedvatwand van buitenaf te prikkelen (met acetylcholine) om stoffen af te geven die de bloedvaten verwijden. Deze verwijding kon worden gemeten in de huid. Bij het eerste meetpunt werd duidelijk dat kinderen die klein geboren zijn een minder goede bloedvatwandfunctie hadden. Dit was het geval voor klein zijn in gewicht, lengte en hoofdomtrek, waarvan de laatste het sterkste effect liet zien. Ten tweede scoorden kinderen wiens moeder een hoge bloeddruk in de zwangerschap of zwangerschapsvergiftiging had ook minder. Bij zwangerschapsvergiftiging is sprake van slecht functioneren van de bloedvatwand bij de moeder. Mogelijk wordt dit doorgegeven aan het kind via de bloedsomloop in de moederkoek. Er werden met precies dezelfde onderzoekstechniek ook metingen uitgevoerd die weliswaar de bloedvaten lieten verwijden, maar die hiervoor de bloedvatwand niet nodig hadden (prikkeling met nitroprusside). Deze metingen werden onder andere uitgevoerd om te testen hoe exclusief de test effecten op de bloedvatwand weergeeft, in plaats van een meer algemeen effect op de capaciteit van het lichaam om de bloedvaten te laten verwijden. Deze metingen bleken alleen verband te houden met de zwangerschapsduur en niet met de afmetingen van de baby's.

Omdat de primaire interesse bij groei lag, zijn de baby's nogmaals gemeten op de leeftijd van zes maanden. Deze meting wordt beschreven in **hoofdstuk 9**. Groei werd opgeknipt in drie delen, om nauwkeurig te kunnen kijken welk stukje van de vroege groei van het grootste belang is in de ontwikkeling van de bloedvatwandfunctie. Het bleek dat baby's die snel groeiden in de eerste maand een achteruitgang in bloedvatwandfunctie vertoonden. Dit sluit aan bij het feit dat snelle groei als baby het risico op hart- en vaatziekten in het latere leven vergroot. Deze studie was de eerste om aan te tonen dat bloedvatwanddisfunctie al zeer vroeg in het leven te meten is, en dat het effect heel vroeg na de geboorte al op trad. Ook geboortegewicht had nog een

negatief effect op de leeftijd van zes maanden, maar dit effect viel weg als geboortegewicht en groei gezamenlijk werden getoetst. Dit geeft ten eerste aan dat groei belangrijker is dan geboortegewicht in het kader van hun invloed op de bloedvatwandfunctie. Ten tweede geeft het aan dat snelle groei op zich een negatief effect heeft en dat dit effect zich niet beperkt tot groei bij kleine baby's.

In **hoofdstuk 10** werden de lange termijn effecten besproken van de studie naar bloedvatwandfunctie. Lange termijn is in dit kader op de leeftijd twee jaar, wanneer de groei al ongeveer een jaar in rustiger vaarwater zit. Zelf na de periode van snelle groei (in het eerste levensjaar) bleef de groei in de eerste maand een voorspeller van de bloedvatwandfunctie. Dit geeft aan dat er ook een zeker lange termijn effect van de groei in de eerste maand is. Of deze associatie zich doorzet tot in de volwassen leeftijd zal in de toekomst moeten blijken. De groei in de eerste maand had een positief effect op de hierboven genoemde meting met nitroprusside (vaatverwijding onafhankelijk van de bloedvatwand). Dit kan een compensatiemechanisme zijn, maar hier is nog meer onderzoek naar nodig. In dit hoofdstuk werd tevens gekeken of het ophopen van vet bij snelle groei wellicht een bijdrage leverde aan de achteruitgang van de bloedvatwandfunctie, maar dit bleek niet het geval.

In de discussie, **hoofdstuk 11**, wordt stil gestaan bij de plaats die dit proefschrift inneemt binnen de al bestaande kennis. Uitgangspunt hierbij blijft het verband tussen vroege levensfactoren zoals (snelle, maar wellicht ook langzame) groei als baby, en latere hart- en vaatziekten. Allereerst werden in dit proefschrift dergelijke verbanden aangetoond in tweelingen en werd een divers beeld geschetst wat betreft het belang van omgevingsfactoren en genetische factoren hierbij. Dit type data was tot nu toe weinig voorhanden. Omdat we (nog) niet kunnen ingrijpen in genetische informatie, lijken met name de verbanden die onder invloed staan van omgevingsfactoren interessant voor toekomstige primaire preventie van latere hart- en vaatziekten. Als we in de toekomst willen werken aan primaire preventie door bijvoorbeeld de voeding van baby's aan te passen, is er kennis nodig over groei. In de groeistudies werd essentiële kennis op gedaan over normale groei, welke factoren groei beïnvloeden, en de rol van omgevingsfactoren en genetische factoren bij vroege groei. Met name van belang was het feit dat genetische factoren niet belangrijk leken in de eerste levensmaand. Hierdoor lijken er in die maand kansen te liggen voor voedingsaanpassingen. Juist in die eerste maand lijkt daarbij het grootste negatieve effect van snelle groei op te treden, in ieder geval op het gebied van bloedvatwandfunctie en in ieder geval tot de leeftijd van twee jaar. Groei in de eerste maand lijkt dus grote kansen te bieden in het kader van primaire preventie van hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd. Een unieke eigenschap van de studie naar bloedvatwandfunctie in dit proefschrift is de vooruit kijkende opzet, die de bewijskracht groot maakt, maar desondanks geen oorzakelijk verband kan aantonen. De resultaten zijn daarbij verkregen in gezonde kinderen, wat de maatschappelijke toepasbaarheid van de resultaten groot maakt. Er wordt voorspeld dat de komende jaren veel onderzoek gaan brengen naar gezondheid van aanstaande moeders, (borst)voeding en groei als baby.

Wellicht zullen de eerste onderzoeken naar het optimaliseren van vroege groei, bijvoorbeeld met voedingsaanpassingen, binnenkort gaan starten. Hierbij moet gekeken worden naar het ontwikkelen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, maar ook naar de ontwikkeling en verdere gezondheid van de kinderen, alsmede de kosteneffectiviteit van deze interventies.